

Актуальные вопросы репродуктивной медицины

26-27 марта в г. Днепропетровске состоялась научно-практическая конференция, посвященная вопросам диагностики и лечения наиболее значимых акушерско-гинекологических заболеваний и сохранения репродуктивного здоровья женщин. В мероприятии приняли участие ведущие отечественные специалисты в области акушерства и гинекологии, внутренних болезней, онкологии, а также зарубежные гости. Обзоры некоторых докладов мы приводим ниже.

Профессор Адольф Шиндлер (Институт медицинских исследований и образования, г. Эссен, Германия) доложил о мировом опыте применения прогестагенов в лечении и предупреждении невынашивания на ранних сроках беременности.

— Прогестерон является наиболее важным гормоном беременности у млекопитающих и человека. Его источниками во время беременности служат желтое тело и плацента. Прогестерон, производимый желтым телом, достигает своего пика к 7-8-й неделе беременности, после чего его уровень снижается. В это же время нарастает концентрация прогестерона, производимого плацентой. Таким образом, период с 8-й по 12-ю неделю беременности является критическим с точки зрения невынашивания беременности.

Среди гестагенов мы используем прогестерон и дидрогестерон. В отличие от других гестагенов применение этих двух веществ не связано с неблагоприятными побочными эффектами (андрогенным, эстрогенным, глюкокортикоидным) и имеет ряд положительных влияний, таких как усиление инвазии трофобласта, вазодилатация, активизация развития спиральных артерий, эндокринно-иммунная модуляция, расслабление маточной мускулатуры, цервикальная зрелость.

Во всем мире получены убедительные данные в пользу применения дидрогестерона с целью профилактики невынашивания беременности. Так, Arck и соавт. (2008) в лечении женщин с угрожающим или спонтанным невынашиванием назначали в основной группе 40 мг дидрогестерона однократно, в дальнейшем — по 10 мг 2 р/сут до остановки кровотечения, а также постельный режим. В контрольной группе применяли только фолиевую кислоту и постельный режим. Обе группы наблюдали до 20-й недели беременности. Частота случаев невынашивания в основной группе составила 4,1%, в то время как в контрольной — 13,8%. El-Zibdeh и соавт. (2009) получили сходные данные: частота невынашивания в группе женщин, леченных дидрогестероном, составила 17,5%, в контрольной группе — 25%. Сагр и соавт. (2012) подытожили результаты 5 рандомизированных исследований с участием 660 пациенток. Терапия дидрогестероном позволила достичь значительного — на 47% — снижения риска невынашивания беременности.

Последние данные опубликованы Kuitag и соавт. в 2014 г. В этом исследовании женщинам с 3 и более выкидышами в анамнезе для сохранения беременности также назначали дидрогестерон. В основной группе пациентки с привычным невынашиванием получали дидрогестерон по 20 мг/сут (n=175), группу плацебо составили 173 участницы, женщины без выкидышей в анамнезе (контрольная группа, n=174) не получали терапии. Лечение назначали с момента установления беременности и продолжали до 20-й недели. Выяснилось, что риск невынашивания был значительно ниже на фоне приема дидрогестерона (6,9%) по сравнению с плацебо (16,8%). Средняя продолжительность беременности была больше в группе дидрогестерона (38±2 нед) по сравнению с аналогичным показателем в группе плацебо (37±2,4 нед).

Суммируя мировой опыт, можно заключить, что дидрогестерон следует рекомендовать в качестве основного препарата для предотвращения невынашивания беременности и снижения риска преждевременных родов.

Женщинам с угрожающим абортom следует назначать дидрогестерон в дозе 40 мг однократно, после этого по 20 мг (по 10 мг 2 р/сут) или 30 мг непрерывно до 12-й недели беременности. У пациенток с привычным невынашиванием следует начинать терапию дидрогестероном в дозе 30 мг/сут после овуляции в цикле, когда планируется зачатие, и продолжать до 12-й недели после положительного теста на хорионический гонадотропин. Если женщина с привычным невынашиванием в анамнезе обратилась к врачу уже будучи беременной, следует подтвердить сердцебиение плода при помощи УЗИ, назначить дидрогестерон в дозе 40 мг перорально, затем по 30 мг/сут до 37-й недели беременности. Ввиду повышенного риска дородового кровотечения, преждевременных родов, замедления внутриутробного роста плода, значительной вероятности перинатальной смерти,

преэклампсии, послеродового атонического кровотечения у этих женщин и потребности в интенсивной терапии новорожденного рекомендуется продолжать терапию дидрогестероном в суточной дозе 30 мг вплоть до 37-й недели беременности.

Заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и фармакоэкономики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Виталий Иосифович Мамчур посвятил доклад особенностям использования лекарственных средств (ЛС) у беременных.

— Согласно статистическим данным, более 80% женщин принимают во время беременности ЛС, причем как по назначению врача, так и самостоятельно. Среднее количество используемых за этот период препаратов — 3-8, что, безусловно, может оказать влияние на состояние плода.

Назначая беременной женщине ЛС, необходимо помнить, что его потенциальная польза должна превышать риск для будущей мамы и плода. При этом фармакодинамические эффекты у женщины и плода могут значительно различаться; некоторые ЛС могут оказывать отсроченное неблагоприятное действие на плод.



Изменение фармакокинетики ЛС у женщин во время беременности определяет необходимость коррекции разовой дозы, пути введения и кратности назначения. Так, повышение объема циркулирующей крови, количества воды, жира, ускорение клубочковой фильтрации, увеличение содержания белков в плазме влияют на скорость и эффективность распределения ЛС. При поступлении ЛС в организм плода и амниотическую жидкость концентрация некоторых веществ в плазме крови беременной снижается. Во время беременности и в ранний послеродовой период (с 15-й недели беременности и до 2 нед после родов) отмечено уменьшение связывания ЛС с белками плазмы, прежде всего с альбуминами, что обусловлено снижением их количества. Это приводит к тому, что концентрация свободной фракции ЛС повышается (к примеру, диазепама — в 3 раза).

На метаболизм ЛС значительно влияют изменение гормонального статуса (повышенный стероидогенез в плаценте), снижение дезинтоксикационной функции печени, которая играет колоссальную роль в поддержании гормонального равновесия, необходимого для вынашивания беременности, а также усиление почечного кровотока и повышение клубочковой фильтрации. В результате изменяется период полувыведения препарата, ускоряется его элиминация. Кроме того, изменяется чувствительность организма беременной к ЛС и значительно возрастает опасность возникновения лекарственной аллергии.

Проницаемость плаценты к 32-35-й неделе беременности возрастает, при этом она может существенно повышаться вследствие стресса, гестоза. При сахарном диабете, преэклампсии, артериальной гипертензии, а также на поздних сроках беременности плацентарная проницаемость уменьшается, что, с одной стороны, ограничивает поступление ЛС к плоду, с другой — снижает их содержание в оттекающей крови. Обмен ксенобиотиками (в том числе ЛС) между матерью и плодом осуществляется главным образом через плаценту. Помимо этого,



ЛС могут абсорбироваться через кожу плода или пищеварительный тракт из проглоченной амниотической жидкости. Конъюгаты, экскретируемые почками плода, могут реабсорбироваться, что приводит к рециркуляции некоторых ЛС и удлинению их срока действия на плод.

С учетом этих особенностей становится понятным, что основным модулируемым фактором, который может минимизировать воздействие ЛС на плод, является путь его введения. Пероральный прием имеет как ряд преимуществ (возможность самостоятельного лечения, его удобство), так и недостатки — возможное раздражение слизистой ЖКТ, медленное развитие и индивидуальная вариабельность эффекта. Парентеральное (включая сублингвальное) введение обладает быстротой терапевтического эффекта, однако недостаточно накапливается в тканях органа-мишени. В акушерской и гинекологической практике оптимальным представляется вагинальное введение ЛС. «Адресная» доставка к органу-мишени исключает прохождение через печень и не создает устойчивой концентрации в плазме крови беременной и плода, что позволяет минимизировать негативные последствия для него.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Валентин Александрович Потапов выступил с докладом «Молекулярная эндокринология: ключ к эффективной диагностике и терапии гиперпролиферативных состояний в гинекологии».

— Соматические клетки организма делятся путем митоза, в процессе которого выделяют 4 последовательные фазы. Между этими фазами (в интерфазу) происходит подготовка к делению: период G1 — пресинтетический, S — синтетический, G2 — постсинтетический. Весь процесс митоза занимает несколько минут. Под воздействием различных канцерогенных факторов происходит несанкционированное выключение генов-супрессоров или генов, вызывающих апоптоз, а в результате действия эстрогенов — активизация онкогенов. Эстрогены в циркулирующей крови взаимодействуют с рецепторами на поверхности клетки, чем запускают синтетические процессы внутри клетки и подготовку ее к дальнейшей пролиферации. Нестабильность генома приводит к уклонению клеток от дифференцировки, неконтролируемому делению и появлению стволовой линии атипичных клеток.

Гиперпролиферативные заболевания — лейомиома матки, гиперплазия эндометрия, эндометриоз, фиброно-кистозная болезнь — в настоящее время широко распространены. Объективную оценку степени пролиферации можно дать с помощью определения уровня Ki-67 — маркера клеток, перешедших из стадии G1 (пресинтетической) в стадию S (синтетическую) клеточного цикла, что говорит о необратимой пролиферации.

Все попытки медикаментозного лечения гиперпролиферативных процессов направлены на подавление процесса деления измененной клетки. Этой цели можно достичь путем снижения в крови уровня гормонов, индуцирующих митоз, либо посредством блокады ядерных гормональных рецепторов.

Подавления митоза можно достичь при назначении агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, которые приводят к супрессии гипоталамо-гонадной оси и депривации гормональной функции яичников, изолируют клетку от стимулирующего влияния эстрогенов, вследствие чего она не вступает в цикл деления.

Другой класс лекарственных средств — гестагены. Они позволяют путем блокады рецепторов эстрогенов стимулировать гены дифференцировки клетки с потерей

Таблиця. Фенотипічні форми СПКЯ

Тип СПКЯ	Оліго-/ановуляція	Гіперандрогенія	УЗ-признаки полікістоза яєчників
1. Повний (класический) тип	+	+	+
2. Неповний класический тип	+	+	-
3. Овуляторна форма	-	+	+
4. Нормоандрогенні форми	+	-	+

способності к митозу. Дезогестрел — оптимальний гестаген для лікування гіперплазії ендометрія, так як має високе спорідство к рецепторам, значительний період полувиведення (30 ч), високий антипроліферативний індекс. Регулярне застосування дезогестрела в течение 3 міс в клінічних випробуваннях приводило к достовірному зменшенню Кі-67 на 25%, при підвищенні дози вдвоє — к дозозависимому ефекту і зниженню індекса проліферації на 45%. Ці дані дозволяють рекомендувати дезогестрел як гестаген вибору в лікуванні гіперпроліферативних процесів.

Член-кореспондент НАМН України, завідувач відділенням ендокринної гінекології ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (г. Київ), доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна Татарчук освітила аспекти проблеми полікістоза яєчників.

— Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — часте ендокринне порушення у жінок репродуктивного віку, його поширеність в популяції становить від 5 до 14%. СПКЯ асоційован з рядом порушень репродуктивної функції — гестаційним діабетом, гіпертензією у вагітних, преєклампсією, преждевременно родами, перинатальними ускладненнями. Дане стані супроводжені серйозними віддаленими ризиками, такими як дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, рак ендометрія, депресія, неалкогольна жировіа хвороба печінки. Степень кардіометаболічного і онкологічного ризику при різних фенотипах СПКЯ неоднакова, но для отримання точних даних необхідні далішні дослідження.

Поняття СПКЯ сьогодні включає гіперандрогенію, хронічну оліго-/ановуляцію, полікістозний фенотип яєчників по даним УЗІ. Сучасна класифікація СПКЯ виділяє чотири фенотипічні форми (табл.).

Стало очевидно, що пошук загального патогенетичного механізму або єдиного генетичного субстрату бесперспективний. Вероятнее всего, при різних фенотипічних формах той або інший патогенетичний механізм є ведучим, а інші — вторинними. На сьогодні доказана роль в патогенезі СПКЯ гіперандрогенії, висцерального ожиріння, порушення секреції гонадотропінів, гіперінсулінемії. В нинішнє час досліджується можлива роль аутоімунних, пренатальних, запалювальних, екзогенних факторів, дисфункції жирової тканини, полігенного успадкування.

Жировіа хвороба розглядається сьогодні як самостійний ендокринний орган, який здійснює метаболізм естрогенів, забезпечує утворення естрогенів шляхом ароматизації андрогенів, накопичує стероїдні гормони, підвищує рівень циркулюючих андрогенів і естрогенів, впливає на секрецію інсуліну і запалювальну відповідь через різні адіпокіни. Це пояснює той факт, що дисфункція адіпоцитів (навіть при відсутності ожиріння) є важливим патогенетичним фактором СПКЯ.

В процесі лікування хворих з СПКЯ важливо вирішити такі основні задачі:

- донести до пацієнтки важливість модифікації образу життя — дотримання дієти, дозованної фізичної активності, регулярних медичних оглядів;
- попередити віддалені наслідки (цукровий діабет, гестаційний діабет, гіперплазію ендометрія, серцево-судинні захворювання);
- пояснити, що лікування не повинно бути сконцентровано на досягненні регулярних менструацій, особливо з допомогою оральних контрацептивів; важливо вирішити поточні проблеми (гірсутизм, акне, безпліддя, депресія);
- допомогти пацієнтці в плануванні вагітності, проведенні прегравідарної підготовки.

Жінкам з СПКЯ, що планують вагітність, рекомендують дотримуватися дієти, дозованної фізичної навантаження, індукції овуляції в природному циклі. При відсутності ефекту слід рекомендувати екстракорпоральне запліднення. Пацієнткам з СПКЯ, не плануючим вагітність, рекомендують те ж саме заходи по модифікації образу життя, комбіновані оральні контрацептиви

з антиандрогенним ефектом, препарати-сенситайзери при установленій інсулінорезистентності.

О методах профилактики ранних репродуктивных потерь доложила **заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Ольга Васильевна Булавенко.**

— По даним ВОЗ, частота невиносивання на протязі останніх років становить 20% від всіх бажаних вагітностей (15% — викидиші, 5% — преждевременные роды). В Україні цей показник залишається достатньо високим — 10-35% всіх зареєстрованих вагітностей. 50% викидишей припадає на звичайне невиносивання, з них 75-80% втрачається в І триместрі.

Частота самопроизвольних абортів залежить від віку жінки: в 20-30 років вона становить 9-17%, в 35-39 — 20%, 40-44 — 40%, в 45 років — 80%.

10% вагітностей припиняються внаслідок хромосомних аномалій плоду. Количесвні або структурні аберації приводять к порокам розвитку, не сумісним з життям, і вагітність припиняється. Іноді вагітність може зберегатися при таких генетичних аномаліях, як синдром Дауна, дефекти великих артерій, пороки серця, дефекти нервової трубки і др. Дефекти зародження нервової трубки зустрічаються у 5-60 новонароджених на 10 тис. і виникають в перші 28 днів після зачаття, часто ще до того моменту, як жінка дізнається про свою вагітність. Серед факторів, що призводять к даній аномалії, не останню роль грає дефіцит фоліатів. Останній веде к накопиченню гомоцистеїну в клітках і плазмі, що викликає виражене токсичне і атерогенне діє, супроводжене тромбозами. В результаті розвиваються плацентарна дисфункція, преждевременная отслойка плаценти, невиносивання вагітності і преждевременные роды, преєклампсія.



Фолієва кислота не накопичується в організмі, і її запаси необхідно поповнювати щодня. Жінкам репродуктивного віку рекомендується приймати синтетичну фолієву кислоту в дозі 400 мг/сут і дієта, багата фоліатами. В залежності від репродуктивних планів пацієнтки їй рекомендують препарати фолієвої кислоти або комбіновані оральні контрацептиви, що містять фолієву кислоту.

Серед ендокринних причин невиносивання — первинна і вторинна (на фоні гіперпролактинемії, гіперандрогенії, гіпотиреозу, гіповітамінозу) недостатність лютенової фази. Всі гормональні порушення, що ведуть к зупинці розвитку вагітності і викидишу, так або інакше пов'язані з дефіцитом прогестерону. Прогестерон грає ключову роль в підготовці ендометрія к імплантації, децидуалізації, подавленні матричних металопротеїназ. Під дією прогестерону відбувається стимуляція проліферації лімфоцитів на межі плодного яйця і материнської тканини, продукції простагландину Е2; подавлення клітинної цитотоксичності (підвищення рівня ІІ-2), активності Т-кіллерів; регуляція адекватного маточно-плацентарного кровотоку, індукція синтезу прогестероніндуцированного блокуючого фактора.

Корекція препаратами прогестерону в І триместрі показана при вагітності на фоні недостатності лютенової фази, при індукційованій вагітності, у жінок з звичайним невиносиванням в анамнезі і з загрозою невиносивання, при недостатності плацентарної, порушенні маточно-плацентарного кровотоку. С цю метою застосовується дидрогестерон, що сприяє подавленню аутоімунних реакцій, нормалізації маточно-плацентарного кровотоку.

Професор кафедри акушерства, гінекології і перинатології факультета післядипломного освіти ГУ «Дніпропетровська медична академія МЗ України», доктор медичних наук Зінаїда Михайлівна Дубоссарська присвятила виступлення інноваційним підходам к репродуктивному здоров'ю.

— Незважаючи на непереможні успіхи акушерства і гінекології, а також на тенденції к глобалізації здоров'я, слід визнати, що багато проблем репродуктивної медицини в світі залишаються нерешеними. Одним з пріоритетних для України питань залишається зменшення материнської смертності. Її радикальне зменшення в світі з 500 до 350 тис. випадків в рік стало можливим завдяки зміні поглядів на роль онкоотерапії гестації і зменшенню числа абортів.

В структурі причин материнської смерті по-прежнему лідирують акушерські кровотечі. В економічно розвинених країнах стабільно переважають тромбози, емболії і екстрагенітальні захворювання. На цьому фоні «проблема всередині проблеми» представляє собою материнську смертність внаслідок ектопічної вагітності. Серед причин такого феномену невиконання золотого стандарту діагностики — визначення в крові β-суб'єдиниці хоріонічного гонадотропіну і ультразвукової верифікації внематочної вагітності починаючи з 18-го дня затримки менструації.

Практично успіхами по зменшенню перинатальної смертності ми зобов'язані неонатологам, забезпечивши зменшення ранньої неонатальної смертності. Завдяки появі сурфактанта, ультразвукових інгаляторів, концепції «тепловий ланцюжок» і охоронного режиму вдалося знизити перинатальну смертність. Що ж стосується ante- і интранатальної смертності, то цей показник зменшується значно повільніше, ніж очікувалося.

Не втрачаючи актуальності проблема гнійно-запальних захворювань і сепсису (як післяабортного, так і післяродового). В січні 2012 г. учасники Національного проекту Інституту здоров'я США «Мікробіом людини» опублікували результати першої спроби «переписи» мікроорганізмів здорової людини. Було налічено близько 10 тис. видів метаболічно активних мікроорганізмів, які визначають стійкість макроорганізму к впливу патогенів.

По даним ВОЗ, 75% протимікробних препаратів в світі призначають нерационально, що завдає шкоди життєдіяльності природного людського мікробіому. Не можна вважати завершеним лікування гінекологічної патології, якщо нормоценоз вагіни не відновлений.

Незважаючи на присудження Нобелівської премії за відкриття ролі вірусу папілломи людини в генезі раку шийки матки, проблема онкопрофілактики залишається. З однієї сторони, активно розробляються методи скринінгу, ефективної вакцинації, з іншої — досліджують маркери передракових станів, роль і місце кольпоскопії і жидкостної цитології, а також їх послідовність.

Нерешеною проблемою залишається аборт. Одна з найбільш гострих граней — перехід к медикаментозним методам припинення вагітності. Несомненим кроком вперед є рішення МЗ України від 31.12.2010 г. № 1177 «Медична допомога під час небажаної вагітності», в якому викладені методи медикаментозного абортів при допомозі 1 таблетки мифепристону, що поставило його в ранг технології припинення вагітності, конкурентоспроможною по відношенню к хірургічному аборту.

Ведучий кардіолог Обласного медичного центру серцево-судинних захворювань (г. Запоріжжя) Леся Сергіївна Пумпінєв зупинилася на проблемі серцево-судинного ризику у жінок в перименопаузі.

— Серцево-судинна патологія є основною причиною захворюваності і смерті жінок в постменопаузі, при цьому перебіг кардіоваскулярних захворювань більш тяжкий в порівнянні з таким в чоловічій популяції. Так, у жінок стенокардія може виникати на фоні інтактних коронарних артерій.

Продолжение на стр. 50.

Актуальные вопросы репродуктивной медицины

Продолжение. Начало на стр. 48.

На протяжении года после перенесенного инфаркта миокарда погибает 38% женщин и 25% мужчин, при этом повторный инфаркт миокарда развивается в 2 раза чаще у женщин (35 vs 18%). После перенесенного атерокоронарного шунтирования риск смерти у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин. Распространенность значимых факторов риска сердечно-сосудистой патологии — курения, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии — среди женщин в Украине достаточно высока.

Ввиду снижения уровня эстрогена в менопаузе возникают нарушения метаболизма: происходит перераспределение жировой ткани по абдоминальному типу, могут развиваться инсулинорезистентность, проатерогенные дислипидемии, повышение тромбогенности крови, артериального давления. Средний прирост массы тела через 3 года от начала менопаузы составляет 2,3 кг, а через 8 лет — 5,5 кг. Это связано со снижением энергозатрат на 4-5% каждые 10 лет в возрасте после 48 лет, а также с повышением уровня нейрпептида Y (усиление чувства голода), инсулина и лептина (повышение аппетита). Дефицит эстрогенов в сочетании с абдоминальным ожирением приводит к активации симпатоадреналовой системы и появлению артериальной гипертензии.

Согласно Фрамингемскому исследованию наличие 3 и более факторов риска обуславливает повышение риска сердечно-сосудистых событий у мужчин в 2,4 раза, у женщин в 5,9 раз. Следует подчеркнуть, что ранняя менопауза (до 40-45 лет), спонтанная или ятрогенная, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от сердечно-сосудистых событий, остеопороза, аффективных расстройств, деменции.

Мировой опыт свидетельствует, что заместительная гормонотерапия (ЗГТ) улучшает показатели липидного обмена (повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности, снижает уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и общего холестерина). Однако прогестины могут нивелировать положительные эффекты эстрогена и увеличить общий сердечно-сосудистый риск. С учетом этого следует отдавать предпочтение метаболически нейтральным прогестинам, таким как диогестерон.

Независимо от расы, возраста и степени ожирения ЗГТ ассоциируется со снижением уровня гликемии, инсулина и индекса инсулинорезистентности. Регулярный прием гормональных средств в исследованиях приводил к достоверному снижению крупных сердечно-сосудистых событий на 44%, фатальных сердечно-сосудистых событий на 39%, инсультов на 3%. При этом положительные эффекты отмечались у менопаузальных женщин младше 60 лет, а также у участниц, у которых длительность менопаузы не превышала 10 лет. У этой категории пациенток регулярная ЗГТ позволяет достичь снижения сердечно-сосудистого риска на 37%.

Заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Вера Ивановна Пирогова остановилась на роли щитовидной железы (ЩЖ) в регуляции репродуктивной функции у женщин.

— Заболевания ЩЖ у женщин встречаются в 4-5 раз чаще, чем у мужчин. Наиболее распространенной патологией ЩЖ является субклинический гипотиреоз, однако единой тактики по ведению таких пациентов к настоящему времени не выработано. Национальной академией клинической биохимии США в 2003 г. опубликованы данные о том, что уровень тиреотропного гормона (ТТГ), превышающий 2,5 мМЕ/л у взрослых, может служить предиктором развития гипотиреоза.

Нарушение функции ЩЖ приводит не только к дисгормональной патологии репродуктивной сферы, но и к изменению ее цитоархитектоники. Тиреоидные гормоны оказывают непосредственное влияние на процессы пролиферации в репродуктивных органах. В условиях гипотиреоза изменяется метаболизм эстрогенов в печени: 16 α -гидроксистерон стимулирует пролиферацию и повреждение ДНК всех эстрогензависимых тканей. Избыток этого гормона обуславливает запуск эстрогензависимой пролиферации.

Гормоны ЩЖ контролируют процессы имплантации и раннее развитие плода. Субклинический гипотиреоз ассоциируется с бесплодием, акушерскими и неонатальными осложнениями. Главной особенностью заболеваний ЩЖ является их скрытое течение, что подчеркивает необходимость скрининга функции ЩЖ у беременных и женщин, планирующих беременность.

Взаимосвязь гинекологической патологии и дисфункции ЩЖ сегодня не подлежит сомнению. Субклинический

гипотиреоз (ТТГ >4,1 мМЕ/л) выявлен у 9,3% женщин без гинекологической патологии с овуляторным менструальным циклом и у 43,9% пациенток с гиперпластическим синдромом; манифестный гипотиреоз (ТТГ >10 мМЕ/л, снижение уровня тироксина) наблюдается у 7,3% женщин с гиперпластическим синдромом. При этом у 33,3% пациенток с гиперпластическим синдромом дисфункция ЩЖ выявлена впервые (на предыдущих визитах к врачам разных профилей патологии обнаружено не было).

Коррекцию гипотиреоза ЗГТ проводят у пациенток любого возраста с уровнем ТТГ >10 мМЕ/л. При уровне ТТГ >7,0 мМЕ/л у женщин младше 70 лет возможна терапия тироксином при наличии клинических симптомов гипотиреоза. При уровне ТТГ 5-10 мМЕ/л рекомендуется повторное обследование через 3-6 мес. Стойкое повышение ТТГ, или стабильно сохраняющийся уровень ТТГ в диапазоне 5-10 мМЕ/л, или прежнее значение ТТГ в сочетании со снижением уровня свободного тироксина требует терапии препаратами тироксина (начиная с минимальной дозы 12,5 мкг/сут). Целевое значение ТТГ при проведении заместительной терапии тироксином первичного гипотиреоза составляет 0,5-1,5 мМЕ/л.

Пациенткам с гинекологическими заболеваниями на фоне дисфункции ЩЖ может быть рекомендована фитоселективная терапия, которая оказывает гормонкорригирующий эффект (антиэстрогенный, прогестерон-нормализующий); противовоспалительное, противовосеющее, антипролиферативное действие на эндометрий; способствует активизации функции ЩЖ.

Вопросам диагностики и лечения фетоплацентарной недостаточности (ФПН) посвятил доклад **заведующий кафедрой акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (Беларусь), доктор медицинских наук, профессор Сергей Николаевич Занько**.

— Диагноз ФПН является одним из неоднозначных вопросов в практике акушера-гинеколога. С одной стороны, практические врачи нередко злоупотребляют и безосновательно его устанавливают, что влечет за собой значительные экономические потери на дополнительное обследование и лечение пациенток, которые в этом не нуждаются. 100% женщин в РФ в период беременности получают лекарственную терапию. В I триместре беременности женщина принимает в среднем 4,2 препарата. За последние 6 лет для лечения ФПН предложено огромное количество новых ЛС, треть из них — фармакодинамически конкурирующие препараты. Такая колоссальная медикаментозная нагрузка на организм беременной на фоне гипердиагностики ФПН ассоциируется с полипрагмазией и значительными экономическими потерями.

С другой стороны, недиагностированная ФПН приводит к задержке внутриутробного развития плода, что имеет крайне негативные медико-социальные последствия и влияет на здоровье нации в целом. Недавние исследования показали, что риск развития сахарного диабета в 18 раз выше у детей, родившихся с гипотрофией, по сравнению с теми, кто имел массу при рождении более 4 кг. Заболеваемость и смертность среди недоношенных младенцев ниже, нежели среди доношенных детей с гипотрофией. По нашим данным, готовность к школе среди детей, родившихся недоношенными, выше, чем у их сверстников, родившихся с гипотрофией. Опираясь на эти данные, задержку внутриутробного развития сегодня следует рассматривать не только как низкую массу тела, но как и полиорганную недостаточность.

Эффективной тактикой может быть только предупредительная. Процессы плацентации завершаются на 18-й неделе, тогда же закрывается терапевтическое окно для врача. Основным классом веществ для сохранения физиологической беременности являются препараты прогестерона (для вагинального введения). Этот путь введения имеет преимущества перед пероральным, так как прогестерон более эффективно накапливается в ткани эндометрия, а его системное влияние незначительно. Вагинальные формы прогестерона соответствуют концепции «одна беременность — один прогестерон», поскольку разрешены к применению на протяжении всего срока беременности. Смена препаратов прогестерона крайне нежелательна, потому что на выработку рецептора для альтернативной молекулы прогестерона необходимо 2 нед, в течение которых женщина и плод останутся без лекарственной защиты. Назначая препарат прогестерона в I триместре беременности, следует отдавать предпочтение тем средствам, которые разрешены



к применению во II и III триместрах, имеют оптимальный профиль безопасности и оказывают минимальное воздействие на плод.

Академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, заведующий отделом эндокринологии репродукции и адаптации ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Григорьевич Резников остановился на характере влияния гиперандрогенных состояний на репродуктивную функцию женщины.

— Андрогены в женском организме представляют собой субстрат для синтеза эстрогенов (тестостерон превращается в эстрадиол, андростендион — в эстрон), выполняют функцию стимуляции либидо; оказывают анаболическое действие на кости, мышцы, суставы, волосяные фолликулы, сальные железы; стимулируют эритропоэз.

Различают истинную гиперандрогению (ГА; надпочечниковую, яичниковую) и другие формы — периферическую ГА (рецепторную, метаболическую), ятрогенную, вторичную, транспортную. Вторичные ГА сопровождают гиперпролактинемия, акромегалию, болезнь Иценко-Кушинга, гипоталамо-гипофизарные синдромы с гонадотропной дисфункцией и др. Гиперандрогенные состояния ассоциированы с повышенным риском патологического течения беременности — нарушением имплантации и плацентации, невынашиванием, преждевременными родами, гестозами, повышенной материнской смертностью.

В последнее время появляется все больше данных о функциональном тератогенезе как последствии ГА. Функциональные нарушения являются результатом патологического программирования индивидуального развития по типу эпигеномного импринтинга, они возникают на фоне отсутствия анатомических аномалий развития, обнаруживаются в постнатальном периоде (чаще после периода полового созревания) и имеют длительный или пожизненный характер.

Половая дифференциация мозга происходит во II триместре беременности. Дефицит андрогенов в этом периоде приводит к феминизации поведения и нейроэндокринной системы у мужского потомства. Избыток андрогенов ведет к маскулинизации поведения и нейроэндокринной системы женского потомства. Повышенный уровень андрогенов в крови матери и плода — одна из вероятных причин нарушения половой дифференциации мозга у плода женского пола. Отдаленные последствия проявляются в нарушении менструального цикла, расстройствах полового поведения, развитии СПКЯ. Среди причин, ведущих к повышению уровня андрогенов, следует выделить неадекватное назначение беременным ЛС с сопутствующей андрогенной активностью (синтетических прогестинов), усиление секреции андрогенов надпочечниками при стрессе, овариальную ГА при СПКЯ.

При назначении ЛС во время беременности необходимо обязательно соотносить пользу и риск неблагоприятных последствий, отдавать предпочтение препаратам с оптимальным профилем безопасности. Важно различать естественный прогестерон, вырабатываемый в организме, и синтетические аналоги. Прогестерон, получаемый из холестерина дикого мексиканского ямса или сои, — точная молекулярная копия естественного прогестерона. В отличие от синтетических прогестинов натуральный прогестерон превращается в функционально активные метаболиты, которые продлевают его фармакологические эффекты, блокируют утеротоническое действие окситоцина, конкурируют с тестостероном за рецепторы, ослабляя тем самым его действие, взаимодействуют с рецепторами ГАМК.

Подготовила **Мария Маковецкая**

3